

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle**  
Bureau international



**(43) Date de la publication internationale**  
**1 septembre 2005 (01.09.2005)**

**PCT**

**(10) Numéro de publication internationale**  
**WO 2005/079786 A1**

**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :**  
**A61K 31/34, 31/365,**  
31/35, 31/425, 31/426, 31/52, 31/522

**(21) Numéro de la demande internationale :**  
**PCT/FR2005/000368**

**(22) Date de dépôt international :**  
**17 février 2005 (17.02.2005)**

**(25) Langue de dépôt :** français

**(26) Langue de publication :** français

**(30) Données relatives à la priorité :**  
04 01718 20 février 2004 (20.02.2004) FR

**(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :** **GAL-DERMA RESEARCH & DEVELOPMENTTT, S.N.C.** [FR/FR]; 635, route des Lucioles, Quartier des Claussen, F-06560 Valbonne Sophia Antipolis (FR).

**(72) Inventeurs; et**

**(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :** **DOLFI, Fabrizio** [IT/FR]; 11-1, les hauts de veyriere, F-06560 Valbonne (FR). **SAFONOVA, Irina** [FR/FR]; 44, boulevard Henri Sappia, F-06100 Nice (FR).

**(74) Mandataire :** **ANDRAL, Christophe**; L'Oréal - D.I.P.I., 25-29, quai Aulagnier, F-92600 Asnieres (FR).

**(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) :** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) :** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**A1** **(54) Title:** USE OF A COMPOUND MODIFYING AN INTERLEUKIN 5, INTERLEUKIN 6 AND/OR INTERLEUKIN 10 SECRETION FOR PREPARING A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ROSACEA TREATMENT

**(54) Titre :** UTILISATION D'UN COMPOSÉ MODIFIANT LA SECRÉTION DE L'INTERLEUKINE 5, DE L'INTERLEUKINE 6 ET/OU DE L'INTERLEUKINE 10 POUR LA PRÉPARATION D'UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DESTINÉE À TRAITER LA ROSACEE

**(57) Abstract:** The invention relates to the use of a compound modifying and advantageously inhibiting the secretion of at least one type of interleukin selected in a group comprising IL-5, IL-6 and IL-10 for preparing a pharmaceutical composition for rosacea treatment.

**(57) Abrégé :** L'invention se rapporte à l'utilisation d'un composé, modifiant, et de façon avantageuse inhibant, la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la rosacée.

**WO 2005/079786 A1**

**UTILISATION D'UN COMPOSE MODIFIANT LA SECRETION DE L'INTERLEUKINE  
5, DE L'INTERLEUKINE 6 ET/OU DE L'INTERLEUKINE 10 POUR LA  
PREPARATION D'UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DESTINEE A  
TRAITER LA ROSACEE**

5

La présente invention concerne le domaine du traitement de la rosacée. L'invention vise à fournir de nouvelles compositions pharmaceutiques, plus particulièrement dermatologiques, utiles pour le traitement de la rosacée et comprenant à titre d'agent actif un composé modifiant et/ou inhibant la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'interleukine 5, l'interleukine 6 et l'interleukine 10.

La rosacée est une dermatose inflammatoire commune chronique et progressive liée à une relaxation vasculaire. Elle affecte principalement la partie centrale du visage et se caractérise par le rougissement du visage ou les bouffées de chaleur, l'érythème facial, 15 les papules, les pustules, et la télangiectasie. Dans les cas graves, particulièrement chez l'homme, le tissu mou du nez peut enfler et produire un gonflement bulbeux appelé rhinophyma.

La rosacée survient généralement entre l'âge de 25 et 70 ans, et elle est beaucoup 20 plus commune chez les gens au teint clair. Elle touche plus particulièrement les femmes, bien que cette affection soit généralement plus sévère chez l'homme. La rosacée est chronique et persiste des années avec des périodes d'exacerbation et de rémission.

25 La rosacée a originellement été appelée "acné rosacée" parce que ses papules (légères surélévations de la peau) et ses pustules inflammatoires (croûtes de pus) ressemblent beaucoup à celles de l'acné vulgaire. Contrairement à l'acné vulgaire, dont l'étiologie est fondée à la fois sur une kératinisation anormale, une augmentation de la production de sébum et une inflammation bactérienne, l'inflammation de la 30 rosacée est de nature vasculaire et mal comprise. Il résulte de cette anomalie vasculaire faciale un œdème permanent du derme qui pourrait accompagner une colonisation accrue par *Demodex folliculorum*, acarien qu'on trouve habituellement dans les follicules du visage.

Selon différents travaux, *Demodex folliculorum* aurait un rôle étiologique dans la 35 rosacée (Erbagi et al., 1998, Int J Dermatol, vol.37, pages 421-425; Purcell et al, 1986,

J Am Acad Dermatol, vol.15, pages 1159-1162; Sibenge et al., 1992, J Am Acad Dermatol, vol.26, pages 590-593). Il semble que *Demodex folliculorum* cause ou aggrave des réactions inflammatoires, se traduisant par des papules et des pustules, en bloquant les follicules pilo-sébacés du visage (Roihu et al., 1998, J Cutan Pathol, 5 vol.25, pages 550-552). Ce parasite déclencherait par ailleurs une réponse immune humorale (Nunzi et al., 1980, Br J Dermatol, vol 103, pages 543-551; Manna et al., 1982, Br J Dermatol, vol 107, pages 203-208).

La pathogenèse de la rosacée est mal connue. De nombreux facteurs peuvent être 10 impliqués sans forcément induire cette affection. Ce sont par exemple des facteurs psychologiques, des troubles gastro-intestinaux, des facteurs environnementaux (exposition au soleil, température, humidité) et émotionnels (stress), alimentaires (alcool, épices), hormonaux, vasculaires, voire une infection par *Helicobacter pilori*.

15 La rosacée évolue en 4 stades, mais le passage par tous les stades n'est pas obligatoire:

- stade 1 des relaxations vasculaires (vers 20 ans). Les patients ont des poussées soudaines de rougeur paroxystique du visage et du cou, avec sensation de chaleur, mais sans signes systémiques. Après les crises, la peau du visage redevient normale. 20 Ces « flushes » sont déclenchés par les changements de température (entraînant parfois une thermophobie), l'absorption de boissons chaudes ou d'alcool.

- stade 2 érythémato-télangiectasique (vers 30 ans). Les zones malaires sont diffusément rouges. On y observe des capillaires dilatés constituant la classique couperose. A la différence du stade 1, la rougeur est permanente. Outre les joues, le 25 menton et la partie médiane du front peuvent être touchés.

- stade 3 des papulo-pustules (vers 40 ans). Sur un fond d'érythème se développent des papules et des pustules de quelques millimètres de diamètre, sans comédons associés. Cette dermatose peut être très étendue, parfois à la partie glabre du cuir chevelu chez l'homme, mais respecte le pourtour de la bouche et des yeux. Les 30 patients se plaignent d'une peau sensible, avec intolérance subjective à la plupart des topiques et des cosmétiques gras.

- stade 4 du rhinophyma (vers 50 ans ou plus tard). Cette phase tardive touche principalement les hommes, contrairement aux autres stades. Le nez est augmenté de volume, diffusément rouge et les orifices folliculaires sont dilatés. La peau s'épaissit 35 progressivement.

Les formes mineures de la rosacée peuvent être traitées par des actifs tels que les anti-séborrhéiques et les anti-infectieux, par exemple le peroxyde de benzoyle, l'acide rétinoïque, le métronidazole. Le métronidazole, ou (methyl-2-nitro-5-imidazolyl)-2-ethanol, est connu dans l'art antérieur pour ses propriétés antibactérienne, antiparasitaire et antiprotozoaire. Il exerce une toxicité sélective vis à vis des microorganismes anaérobies ainsi que des cellules hypoxiques. Au niveau de ces dernières, le métronidazole est réduit en dérivés capables d'altérer la structure ADN de ces cellules.

10

Quant aux formes les plus diffuses de l'affection, elles répondent bien à une antibiothérapie générale par les cyclines. Cependant, ces traitements présentent des effets secondaires désagréables pour le patient tels des phénomènes d'irritation ou d'intolérance.

15

De plus, en raison de l'aspect multi-factoriel de la rosacée, il existe de très nombreuses thérapies contre cette affection, mais on est encore à la recherche d'un traitement efficace et sans risque pour le patient.

20

Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'implication de certaines interleukines dans la rosacée, et plus particulièrement l'implication de interleukine 5, de l'interleukine 6 et de l'interleukine 10 dans la rosacée.

25

Une infection par *Demodex folliculorum* déclenche une réponse immunitaire humorale. La réponse immunitaire humorale implique une activation des cellules T auxiliaires de type 2 (Th2). La différenciation des cellules T naïves en cellules Th2 est induite par l'interleukine 6. Les cellules Th2 produisent alors l'interleukine 4, l'interleukine 5 et l'interleukine 10, qui stimulent l'activation des cellules B et la production d'anticorps.

30

L'interleukine 5 (IL-5), également appelée "eosinophil colony stimulating factor", est sécrétée par les lymphocytes T. Elle peut être classée parmi les facteurs de croissance de type hématopoïétique car elle stimule la croissance, la différenciation et l'activité des éosinophiles qui jouent un rôle important dans la lutte contre les infections parasitaires. L'interleukine 5 agit également sur les éosinophiles comme un agent

chimiotactique. L'IL-5 induit la prolifération des lymphocytes B et leur sécrétion d'immunoglobulines.

5 L'interleukine 6 (IL-6), aussi appelée "hepatocyte stimulating factor", "hybridoma growth factor" ou "B cell stimulating factor", est une glycoprotéine sécrétée notamment par les cellules T, les monocytes et les fibroblastes. Elle stimule la croissance et la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et augmente la génération des plaquettes. Elle provoque, par activation des hépatocytes, la sécrétion des protéines de l'inflammation comme le fibrinogène et la protéine C réactive. Elle a un rôle pro-  
10 inflammatoire.

15 L'interleukine 10 (IL-10) est produite par les lymphocytes T, les lymphocytes B et les mastocytes. L'IL-10 agit notamment au niveau des lymphocytes B : augmentation de la viabilité des petits lymphocytes B et augmentation de l'expression des molécules HLA de classe II. Cette interleukine est également impliquée dans la régulation de la prolifération des mastocytes.

20 Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'utilité des composés modifiant la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'interleukine 5, l'interleukine 6 et l'interleukine 10 dans le traitement de la rosacée. Ceci a été constaté par l'utilisation du métronidazole qui a pour conséquence une modification de la sécrétion des interleukines, et plus particulièrement de la sécrétion de l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10. Il a également été constaté que l'utilisation du métronidazole avait pour conséquence une inhibition de la sécrétion des interleukines, 25 et plus particulièrement de la sécrétion de l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10.

30 Comme indiqué précédemment, l'invention vise à offrir une nouvelle méthode de traitement de la rosacée consistant à administrer à un sujet atteint de la rosacée, une quantité efficace d'un composé modifiant et/ou inhibant la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10.

35 En conséquence, l'invention se rapporte plus particulièrement à l'utilisation d'un composé, modifiant, et de façon avantageuse inhibant, la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la rosacée.

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'un composé modifiant, et de façon avantageuse inhibant, la sécrétion de deux ou trois interleukines choisies dans le groupe comprenant l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la rosacée.

A titre d'exemples non limitatifs de composés modifiant la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10, on peut citer les composés suivants :

- 10 - Nisolpidine (Transl Int, 1992, 5, Suppl 1: S398-S402),
- SB203580, PD98059, U0216 (J Immunol, 2002, 168: 861-868),
- Chloroquine (J Immunol, 2000, 165: 1534-1540),
- les dérivés de 4-phenylthiazole et plus particulièrement SCRC2941 (Bioorg Med Chem Lett, 1999, 9: 957-960),
- 15 - 1-[6-((17 $\beta$ -3-methoxyestra-1,3,5(10)-tiene-17-yl)-amino)-hexyl]-1H-pyrrole-2,5-dione, wortmannin, bisindolylmaleimide et bisindolylmaleimide X1 HCl (Ro-32-0432), 2'-amino-3'-methoxyflavone, 4-(4-fluorophenyl)-2-(4-methylsulphinylphenyl)-5-(4-pyridyl)-1H-imidazole (Br J Pharmacol, 2003, 140: 764-772),
- Ro20-1724 et theophylline (Immunopharmacology, 1996, 31: 223-235), AS101 (J 20 Immunol, 2002, 169: 384-392).

Plus particulièrement, la composition pharmaceutique objet de la présente invention est une composition dermatologique, pour application topique sur la peau.

25 Par traitement de la rosacée, on entend selon la présente invention, le traitement et/ou la prévention de la rosacée, à l'un ou plusieurs des stades décrits précédemment.

Suivant un premier mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

30 Suivant un deuxième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.

35 Suivant un troisième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

Suivant un quatrième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

5 Suivant un mode préférentiel de mise en œuvre, la composition contient 0,0001 à 20% d'un composé tel que défini précédemment, de préférence de 0,1 à 2% dudit composé, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% dudit composé exprimé en poids par rapport au poids total de la composition.

10 Bien entendu la présente invention concerne, outre l'utilisation d'un composé capable de modifier et/ou d'inhiber la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'interleukine 5, l'interleukine 6 et l'interleukine 10, l'utilisation de dérivés de celui-ci. On entend par dérivés, des composés qui se distinguent dudit composé par substitution, addition ou suppression d'un ou plusieurs groupements 15 chimiques.

L'invention se rapporte également à un procédé d'identification d'un composé inhibiteur de la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'interleukine 5, l'interleukine 6 et l'interleukine 10 :

20 a) Mise en contact du composé à tester avec les cellules mononucléaires de sang périphérique prétraitées à la Concanavaline A ;  
b) Récupération du surnageant de culture ;  
c) Mesure de la quantité d'IL-5, IL-6 et IL-10 produits ;  
d) Sélection desdits composés pour lesquels une inhibition de la production d'IL-5, 25 IL-6 et IL-10 est mesurée dans l'échantillon traité de l'étape a) par rapport à la valeur contrôle obtenue avec les cellules non mises en contact avec le composé à tester.

Avantageusement, les compositions de l'invention comprennent outre un composé tel que défini précédemment, au moins un autre agent thérapeutique susceptible 30 d'augmenter l'efficacité du traitement. A titre d'exemples non limitatifs de tels agents, on peut citer des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits 35 immunsupresseurs ou antiprolifératifs.

Selon un mode particulier de mise en œuvre de l'invention, le composé modifiant la sécrétion d'au moins une interleukine n'est pas le métronidazole. Selon un autre mode particulier de mise en œuvre de l'invention, la composition de la présente invention 5 contient en outre du métronidazole.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre tout additif usuellement utilisé dans le domaine pharmaceutique, dermatologique, compatible avec le composé tel que défini précédemment. On peut citer notamment des séquestrants, des 10 antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, par exemple la DL-alpha-tocophérol, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants tels que la DHA, des agents apaisants et 15 protecteurs de la peau tels que l'allantoïne, des agents propénérants, des gélifiants. Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle, que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement 20 pas, altérées.

Ces additifs peuvent être présents dans la composition à raison de 0 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

On peut citer comme exemples d'agents séquestrants, l'acide éthylènediamine tétracétique (EDTA), ainsi que ses dérivés ou ses sels, la dihydroxyethylglycine, l'acide 25 citrique, l'acide tartrique, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples de conservateurs le chlorure de benzalkonium, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, la diazolidinylurée, les parabens, ou leurs mélanges.

30 On peut citer comme exemples d'agents humectants, la glycérine et le sorbitol.

Les compositions de l'invention peuvent contenir un ou plusieurs agents propénérants dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 20 % et plus préférentiellement 35 allant de 0,6 à 3% en poids par rapport au poids total de la composition. Parmi les

agents propénérants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés tels que le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipéargonate, le lauroglycol, l'éthoxydiglycol.

5 Avantageusement, les compositions selon l'invention peuvent contenir également un ou plusieurs agents tensioactifs dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 10 % et plus préférentiellement allant de 0,1 à 2 %.

Les compositions de la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes 10 galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion, de gels aqueux, anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance 15 molle, semi-liquide ou solide du type crème, gel ou pommade ou encore de micro émulsions, de micro capsules, de micro particules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

De préférence les crèmes peuvent être formulées à partir d'un mélange d'huile minérale, ou d'un mélange de cire d'abeille et d'eau qui s'émulsifie instantanément, 20 dans lequel on additionne le composé tel que défini précédemment dissout dans une petite quantité d'huile telle que l'huile d'amande.

Les pommades peuvent être formulées en mélangeant une solution du composé tel que défini précédemment dans une huile telle que l'huile d'amande dans de la paraffine chauffée, puis en laissant refroidir le mélange.

25 A titre d'exemples de compositions selon l'invention, on peut citer celles comprenant une phase active contenant (exprimé en pourcentage en poids) :  
- 0 à 90 %, préférentiellement 5 à 25 %, notamment 10 à 20 %, d'eau ;  
- 0 à 10 %, préférentiellement 0 à 2 %, notamment 0 à 0,5 %, de tensioactif ;  
30 - 0 à 20 %, préférentiellement 0 à 10 %, notamment 2 à 5 %, de propénérant ;  
- 0,0001 à 20 %, préférentiellement 0,1 à 2% du composé tel que défini précédemment ;  
et une phase aqueuse comprenant un gélifiant, et de l'eau.

La phase aqueuse d'une composition selon l'invention se présentant sous la forme d'une émulsion peut comprendre de l'eau, une eau florale telle que l'eau de bleuet, ou une eau thermale ou minérale naturelle, par exemple choisie parmi l'eau de Vittel, les eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau de la Bourboule, l'eau d'Enghien-les-Bains, l'eau de Saint Gervais-les-Bains, l'eau de Néris-les-Bains, l'eau d'Allevard-les-Bains, l'eau de Digne, l'eau de Maizières, l'eau de Neyrac-les-Bains, l'eau de Lons-le-Saunier, les Eaux Bonnes, l'eau de Rochefort, l'eau de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-bains, l'eau d'Avène ou l'eau d'Aix les Bains.

10 Ladite phase aqueuse peut être présente à une teneur comprise entre 10 et 90 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 20 et 80 % en poids.

15 A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les gélifiants de la famille des polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous le nom Simulgel 600 par la société Seppic, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société Seppic, la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-20 150/decyl/SMDI copolymère vendu sous le nom de Aculyn 44 (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylique et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylèneglycol (39%) et d'eau (26%)), la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous 25 le nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges.

Les gélifiants préférés sont issus de la famille des polyacrylamides tel que le Simulgel 600 ou le Sepigel 305 ou leurs mélanges.

Le gélifiant tel que décrit ci-dessus peut être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0,1 à 15 % et, plus préférentiellement, allant de 0,5 à 5 %.

30 Les gels peuvent être préparés de préférence en dispersant ou en dissolvant le composé tel que défini précédemment dans un rapport approprié, dans un gel de type carbomère, poloxamère ou cellulosique.

35 D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples ci-après concernant l'activité du métronidazole comme composé inhibant et/ou modifiant

la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant IL-5, IL-6 et IL-10.

5 **Exemple 1 : Mesure de la sécrétion des interleukines**

**Matériels et méthodes**

La mesure de la sécrétion de l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10 a été réalisée sur des cellules mononucléaires de sang périphériques (PBMC) selon la méthode utilisée par Endo (Endo et al., 1993, Int Arch Allergy Immunol, vol.101, pages 425-430). Les PBMC sont isolées à partir de sang veineux périphérique traité à l'héparine, séparées par centrifugation en gradient de densité et suspendues dans du milieu RPMI 1640. Pour stimuler la sécrétion des interleukines, les PBMC sont cultivées en présence de Concavalin A à 20 µg/ml. Puis les cellules sont incubées pendant 48h à 37°C en présence de métronidazole. Le surnageant de culture est alors récupéré et utilisé pour tester le niveau de sécrétion des interleukines. Les productions d'IL-5, d'IL-6 et d'IL-10 sont quantifiées à l'aide de kits enzymatiques d'immuno-essai (R&D System). Les tests sont réalisés en dupliqué selon les recommandations du fabricant. Les résultats (tableau 1) sont exprimés en pourcentage de valeur contrôle et en pourcentage de variation de valeurs contrôle.

10  
15  
20 Les productions d'IL-5, d'IL-6 et d'IL-10 par les PBMC sont étudiées en présence de métronidazole à 10 µM.

**Tableau 1**

	Métronidazole (µM)	% de valeur contrôle (+/- SD)
Sécrétion IL-5	10	73,7 +/- 3,5
Sécrétion IL-6	10	69,2 +/- 7,1
Sécrétion IL-10	10	76,6 +/- 7,8

25 Le métronidazole inhibe donc la sécrétion de l'interleukine-5, de l'interleukine-6 et de l'interleukine-10.

## REVENDICATIONS

- 1) Utilisation d'un composé inhibant la sécrétion d'au moins une interleukine choisie dans le groupe comprenant l'interleukine 5, l'interleukine 6 et l'interleukine 10, à l'exception du metronidazole, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la rosacée.
- 2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé inhibe la sécrétion de deux ou trois interleukines choisies dans le groupe comprenant l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-10.
- 3) Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique est une composition dermatologique pour application topique.
- 4) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement d'au moins un stade de la rosacée.
- 5) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.
- 6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.
- 7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.
- 8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.
- 9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que ladite composition contient 0,0001 à 20% en poids dudit composé, de préférence de 0,1 à 2% en poids dudit composé, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% en poids dudit composé.

10) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre un autre agent actif choisi dans le groupe des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des 5 rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunsupresseurs ou antiprolifératifs.

11) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce 10 que la composition contient un additif choisi dans le groupe des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des 15 vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants, des agents apaisants et protecteurs de la peau, des agents propénérants, des gélifiants ou un mélange de ceux-ci.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/FR2005/000368

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/34 A61K31/365 A61K31/35 A61K31/425 A61K31/426  
A61K31/52 A61K31/522

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/045507 A (CENTOCOR, INC; TRIKHA, MOHIT; ZHOU, ZHAO) 3 June 2004 (2004-06-03) pages 4-15; claims 1-12 -----	1-11
A	WO 01/35965 A (BOLLA, JOHN, D) 25 May 2001 (2001-05-25) the whole document -----	1-11
A	WO 03/057135 A (DOW PHARMACEUTICAL SCIENCES; CHANG, YUNIK; DOW, GORDON, J) 17 July 2003 (2003-07-17) claims 1-44 -----	1-11
A	US 2003/165577 A1 (BHAGWAT DILEEP ET AL) 4 September 2003 (2003-09-04) claims 1-31 -----	1-11

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### ° Special categories of cited documents :

- °A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- °E° earlier document but published on or after the international filing date
- °L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- °O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- °P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- °T° later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- °X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- °Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- °&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2005

Date of mailing of the international search report

05/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kling, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l

Application No

PCT/FR2005/000368

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2004045507	A	03-06-2004	AU WO	2003290682 A1 2004045507 A2		15-06-2004 03-06-2004
WO 0135965	A	25-05-2001	AU WO	1618901 A 0135965 A1		30-05-2001 25-05-2001
WO 03057135	A	17-07-2003	US AU BR CA EP WO US	2003119783 A1 2002340458 A1 0215331 A 2470492 A1 1467744 A2 03057135 A2 2005124578 A1		26-06-2003 24-07-2003 10-05-2005 17-07-2003 20-10-2004 17-07-2003 09-06-2005
US 2003165577	A1	04-09-2003	US US WO	2003064969 A1 6429231 B1 03026639 A1		03-04-2003 06-08-2002 03-04-2003

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem internationale No  
PCT/FR2005/000368

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 A61K31/34 A61K31/365 A61K31/35 A61K31/425 A61K31/426  
A61K31/52 A61K31/522

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	WO 2004/045507 A (CENTOCOR, INC; TRIKHA, MOHIT; ZHOU, ZHAO) 3 juin 2004 (2004-06-03) pages 4-15; revendications 1-12 -----	1-11
A	WO 01/35965 A (BOLLA, JOHN, D) 25 mai 2001 (2001-05-25) 1e document en entier -----	1-11
A	WO 03/057135 A (DOW PHARMACEUTICAL SCIENCES; CHANG, YUNIK; DOW, GORDON, J) 17 juillet 2003 (2003-07-17) revendications 1-44 -----	1-11
A	US 2003/165577 A1 (BHAGWAT DILEEP ET AL) 4 septembre 2003 (2003-09-04) revendications 1-31 -----	1-11

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- &\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 juin 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/07/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL – 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kling, I

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem internationale No  
PCT/FR2005/000368

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 2004045507	A	03-06-2004	AU WO	2003290682 A1 2004045507 A2		15-06-2004 03-06-2004
WO 0135965	A	25-05-2001	AU WO	1618901 A 0135965 A1		30-05-2001 25-05-2001
WO 03057135	A	17-07-2003	US AU BR CA EP WO US	2003119783 A1 2002340458 A1 0215331 A 2470492 A1 1467744 A2 03057135 A2 2005124578 A1		26-06-2003 24-07-2003 10-05-2005 17-07-2003 20-10-2004 17-07-2003 09-06-2005
US 2003165577	A1	04-09-2003	US US WO	2003064969 A1 6429231 B1 03026639 A1		03-04-2003 06-08-2002 03-04-2003